Lane Medical Library

Aus dem Institut für Gerichtliche und Soziale Medizin in Königsberg i. Pr.
(Direktor: Prof. Dr. Nippe)

Über Vergiftungen mit Wurmfarnpräparaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Albertus-Universität
zu Königsberg i. Pr.

vorgelegt von

Dr. phil. Kurt Wilkoewitz

Königsberg i. Pr. 1930

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1930

Aus dem Institut für Gerichtliche und Soziale Medizin in Königsberg i. Pr.
(Direktor: Prof. Dr. Nippe)

Über Vergiftungen mit Wurmfarnpräparaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Albertus-Universität
zu Königsberg i. Pr.

vorgelegt von

Dr. phil. Kurt Wilkoewitz

Königsberg i. Pr. 1930

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1930

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Königsberg i. Pr.

Referent: Professor Dr. Nippe

Sonderabdruck aus
Sammlung von Vergiftungsfällen, 1930, Bd. 1
S. 183, A 81 und S. 19, C 3

Filixextrakt-Vergiftungen.

Das offizinelle Wurmfarnextrakt setzt sich nach Kraft (1) folgendermaßen zusammen:

»1. Filixsäure $C_{35}H_{38}O_{12}$ 3,5%
2. Flavaspidsäure $C_{24}H_{28}O_8$ . . 2,5%
3. Albaspidin $C_{22}H_{28}O_7$ 0,05%
4. Aspidinol $C_{12}H_{16}O_4$ 0,1%
5. Flavaspidinin $C_{23}H_{28}O_{16}$ . . . 0,1%
6. Aspidinolfilizin $C_{47}H_{54}O_{16}$ . . 5,0%
7. Filixnigrine . . . . . 6,0%.«

Das Extrakt enthält also nicht eine einheitliche chemische Substanz, sondern besteht aus einem Gemisch der verschiedensten organischen Bestandteile. Es ist hiernach nicht verwunderlich, daß die Meinungen der Autoren darüber, was die anthelmintisch wirkende Komponente des Präparates sei, erheblich auseinandergingen. Während früher in der Filixsäure das pharmakologisch wirksame Prinzip des Extraktes erblickt wurde — besonders Drenkhahn (2) war dieser Ansicht und gestaltete nach diesen Gesichtspunkten seine Therapie —, hat vor allem Jaquet (3) auf Grund seiner Versuche festgestellt, daß das Wesentliche der Droge auf ihrem Gehalt an Aspidinolfilizin (identisch mit Filmaron) beruht.

Von der gewollten anthelmintischen Wirkung bis zu leichteren oder schweren Vergiftungserscheinungen ist beim Farnkrautextrakt der Weg nicht weit. Selten zeichnet sich ein Arzneimittel durch eine solche Inkonstanz in seiner Wirkung aus wie dieses. Was haben wir dafür verantwortlich zu machen?

Walko (4) vertritt die Ansicht, daß die verschiedenartige Wirkung des Filixextraktes hauptsächlich mit dem Alter, der Spezies und dem Standort der Droge, andererseits auch mit der Disposition des Patienten zusammenhänge. »Vergiftungserscheinungen traten schon nach 4,5 g in bedrohlichem Maße auf, ein anderes Mal blieben auch nach hohen Gaben, z. B. 40 g, alle unangenehmen Erscheinungen aus, auch die Tänie ging nicht ab.« Weitgehende Beobachtungen in dieser Hinsicht haben auch Katayama und Okamoto (5) angestellt. Sie berichten über 43 Vergiftungsfälle mit Extractum filicis maris, wobei auch sie sehr schwankende Zahlen für die toxische Dosis gefunden haben:

»Die Dosis toxica dieses Mittels beträgt an Menschen auf ein- oder zweimal an einem Tage 3,0—27,0 g. Das Mittel bewirkt an Menschen in 3,0—10,0 g pro die, durch mehrere Tage lang fortgebraucht, und an Hunden in 0,05—0,21 g pro die und pro Kilo Körpergewicht, durch mehrere Tage lang fortgebraucht, schon eine Allgemeinvergiftung oder Amaurose.«

Es sei noch Grawitz (6) angeführt, der sich folgendermaßen dazu äußert: »Die Dosis des Mittels ist bei der Frage der Giftwirkung nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Man ist durchweg von den früher üblichen hohen Dosen (20 g und darüber) zurückgekommen und wendet im allgemeinen beim Erwachsenen 8—10 g, bei Kindern über 6 Jahren die Hälfte an.« Der Verfasser gibt sodann der Meinung Ausdruck, daß bei der Wurmkur Rizinusöl als Abführmittel zu vermeiden sei und stützt sich hierbei besonders auf die Untersuchungen von Quirll und Poulsson, auf die sogleich eingegangen werden soll. Grawitz sagt weiter: »Das wichtigste Ergebnis der toxikologischen Untersuchungen scheint mir aber die Beobachtung zu sein, daß jede Schwächung eines einzelnen Organs, wie z. B. der Leber oder Niere und ebenso jede allgemeine Schwächung des Organismus vor der Filixkur die Gefahr einer lokalen oder allgemeinen Giftwirkung erhöht.« Er verzichtet auf jede sogenannte Vorbereitungskur.

Seine Abneigung gegen die gleichzeitige Verordnung von Extractum filicis und Oleum ricini ist nun durchaus keine Einzelerscheinung, und mit ihm brachten zahlreiche andere dieser Komposition ein starkes Mißtrauen entgegen. Der Grund hierfür liegt in der Frage: Erhöht Oleum ricini als hinterher zu gebendes Abführmittel die Toxizität des Extraktes oder nicht?

Daß bei der Giftwirkung die Wahl des Abführmittels eine Rolle spielen könne, ist zwar mit Bezug auf das Rinzinusöl früher vielfach behauptet worden, namentlich auf Grund der Versuche von Quirll (7) und hat viele Therapeuten dahingehend beeinflußt, daß sie Oleum ricini bei Bandwurmkuren mit Wurmfarn von vornherein ablehnten. Nach Quirll erhöht Ölzusatz die Giftigkeit des Präparates. Seine Versuche in dieser Hinsicht sind aber nicht so überzeugend, daß wir uns ohne weiteres damit abfinden müßten (Jaquet) und jahrelange klinische Beobachtungen (Jaquet u. a.) rechtfertigen es, daß dieses Vorurteil endgültig abgelegt wird. Jaquet schreibt darüber: »Quirlls Vermutung wurde von Poulsson auf Grund theoretischer Erwägungen in bezug auf die Filixsäure aufgenommen und fand auf diesem Wege allgemeine Verbreitung. In diesem Falle scheint mir aber die praktische Erfahrung gewichtiger, als theoretische Bedenken, und es ist mir nicht gelungen, in einer jahrelangen Spitalpraxis an einer großen Zahl genau beobachteter Bandwurmkuren mit Rizinusöl auch nur die leiseste Andeutung einer schädlichen Wirkung der Ölverordnung wahrzunehmen.«

Auch gerade in neuerer Zeit sind über die Erfahrungen hiermit interessante Veröffentlichungen gemacht worden. So berichtet Fahin (8) in einer Arbeit über 46 Vergiftungsfälle, darunter neun in Kombination mit Oleum ricini, 37 ohne Rizinusöl. In drei Fällen der ersteren Art

der Therapie trug Überdosierung die Schuld. »Die bisher in der Literatur veröffentlichten Fälle über Vergiftungen durch Extractum filicis maris aethereum bei einer Kombination mit Rizinusöl sprechen jedoch insbesondere im Hinblick auf die Tatsache, daß täglich Hunderte von Kranken mit dieser Kombination behandelt werden, dafür, daß dabei eine durch Öl mögliche gefahrbringende Steigerung der Resorbierbarkeit praktisch nicht in Frage kommt und der Anwendung dieser Kombination in der Praxis keine berechtigten Bedenken entgegenstehen.« In ähnlicher Weise ließen sich Fälle, in denen Intoxikationserscheinungen ohne nachherige Gabe von Oleum ricini beobachtet wurden und solche, in denen trotz Verabreichung des Öles keinerlei Nebenwirkungen auftraten, in großer Zahl anführen, doch würde es zu weit führen, hier noch näher darauf einzugehen. Erwähnt sei nur noch, daß Miyasaki (9) in Versuchen an Mäusen eine Erhöhung der Giftigkeit des Filmarons durch Rizinusöl nicht feststellen konnte.

Die Symptome der Filixvergiftung sind mannigfaltiger Art, doch lassen sie sich im ganzen in drei Gruppen einteilen, wobei zu bemerken ist, daß sie sowohl einzeln als in Kombination miteinander auftreten können. Es sind dies im wesentlichen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, des Magen-Darmkanals und der Augen. Walko schildert einen Fall von Vergiftung nach 5 g Filixextrakt: Erbrechen, Amaurose, Krämpfe, Bewußtseinsstörungen, Kollaps. Auf Kampfer und Hautreize allmähliche Erholung, nochmaliger Anfall, dann dauernde Besserung. In den oben erwähnten 46 Vergiftungsfällen von Fahin zeigten sich folgende Symptome:

»Es fanden sich:

1. 7mal Symptome von seiten des Verdauungstraktus, des Zentralnervensystems und der Augen;
2. 3mal Symptome seitens des Verdauungstraktus und des Zentralnervensystems ohne Veränderung an den Augen;
3. 5mal nur Symptome seitens des Verdauungstraktus ohne solche des Zentralnervensystems und der Augen;
4. 6mal Symptome seitens des Zentralnervensystems und der Augen ohne solche des Verdauungstraktus;
5. 7mal nur Symptome am Zentralnervensystem ohne solche am Verdauungstraktus und den Augen;
6. 11mal nur Symptome an den Augen ohne Veränderung am Verdauungstraktus und am Zentralnervensystem;
7. 2mal Albuminurie;
8. 1mal Amblyopie und ein starkes Uratsediment.«

Zur weiteren Charakterisierung diene ein Fall von Gotthilf (10). Nach 10—11 g des Extraktes traten heftige Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Bewußtlosigkeit auf. Puls war kaum fühlbar, Pupillen weit, Patellarreflexe gesteigert, Krampfzustand des ganzen Körpers. Nach Kampfer, Morphium, Oleum ricini allmähliches Abklingen der Erscheinungen. Magnus-Levy (11) berichtet über einen Fall von intermittierendem Hinken und Rücken-

markserkrankung nach 8 g Filixextrakt. Westphal (12) beschreibt neuerdings einen Fall von Psychose im Anschluß an eine Bandwurmkur bei einem 32jährigen Mann, der sich bei Einleitung derselben in einem hochgradigen Erschöpfungszustand befand. Es traten nach acht Kapseln Extractum filicis und sieben Kapseln Oleum ricini (Helfenberger Bandwurmmittel) zunächst heftige Kopfschmerzen, Übelkeit, starkes Schwindelgefühl und vorübergehende Sehstörungen auf. Im Anschluß daran entwickelte sich eine durch zwei epileptische Anfälle eingeleitete Psychose, die, anfangs manisch gefärbt, später eine stetig zunehmende Inkohärenz des Gedankenganges zeigte »mit zahlreichen motorischen ‚katatonischen' Symptomen«. Nach 4 Wochen allmähliche Genesung. Der Verfasser nimmt infolge der Erschöpfung eine verminderte Widerstandsfähigkeit des Gehirns toxischen Einflüssen gegenüber an und warnt vor der Anwendung von Extractum filicis in ähnlichen Fällen.

Eine gute Zusammenstellung aller Vergiftungserscheinungen bei Bandwurmkuren gibt Wirz (13) in seiner Dissertation

Bei den zur Sektion gekommenen tödlich verlaufenen Vergiftungsfällen ist das Hervorspringendste die schwere anatomische Veränderung im Magen und oberen Dünndarm (Kunkel (14)). »Bei der Sektion ist eine im wesentlichen starke Blutüberfüllung des Magens und oberen Dünndarms konstatiert: Die Schleimhaut geschwollen, auch Blutaustritte in die Mucosa sind beschrieben.« Außerdem finden sich entsprechend der hämolytischen Wirkung des Extraktes Hämosiderinschollen in Leber, Milz und Knochenmark. Auch Nierenentzündungen und Leberdegeneration mit Ikterus sind in einzelnen Fällen beobachtet worden (Kobert (15), Grawitz (16), Georgiewsky (17)). Ähnlich sind die von Fröhner (18) bei mit Filixextrakt vergifteten Haustieren angestellt n Beobachtungen. Er fand hämorrhagische Entzündung des Magens und Dünndarms sowie der Blase, Ödem des Gehirns, des Rückenmarks, der Lunge, Hydrocephalus, Nephritis, Blutungen der Retina.

Vom Standpunkt der gerichtlichen Medizin aus interessiert weiter die Frage des chemischen Nachweises von Filixextrakt in Leichenteilen. Er beruht im wesentlichen auf einer Isolierung der Filixsäure. Der Nachweis gestaltet sich nach Bocchi (19), (20) wie folgt: »Die zerkleinerten und auf dem Wasserbad zur Trockne gebrachten Organteile werden mit Äther-Alkohol (1+3) extrahiert. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade eingedampft und mit Kalkwasser ausgelaugt, bis der Auszug farblos aussieht. Die vereinigten Kalkwasserauszüge werden mit Essigsäure angesäuert und mit Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Schwefelkohlenstoffes verbleibende Rückstand wird nötigenfalls zur Reinigung nochmals mit Kalkwasser usw. behandelt und mit Filixsäure identi iziert.«

Wenn sich die Intoxikationserscheinungen auch bei geeigneter Therapie oft in weitgehendem Maße zurückbilden, so bleiben, ganz abgesehen von den letal endigenden Fällen, doch vielfach starke Störungen (z. B. Amaurose) des Allgemeinbefindens zurück; man wird das Farnkrautextrakt deswegen in keiner Weise als ungefährlich bezeichnen

dürfen, wenn es sich auch in einer überwältigend großen Zahl von Kuren als vorzügliches Anthelmintikum erwiesen hat.

Es ist daher verständlich, daß dem im Jahre 1896 von Kraft aus dem Farnkrautextrakt isolierten Filmaron, das nach dem vorher Gesagten das wirksame anthelmintische Prinzip des Extraktes darstellt und weit ungiftiger ist, lebhaftes Interesse entgegengebracht wurde.

Das Aspidinolfilizin von der Formel $C_{47}H_{54}O_{16}$, genannt Filmaron, ist ein gelbes, amorphes Pulver, das bisher nicht in Kristallform gebracht werden konnte. Es schmilzt bei etwa 60°, ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und Petroläther, sehr leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Auch löst es sich in Alkalien und Erdalkalien sowie in fetten Ölen und soll in letzteren, namentlich in Mandel- und Rizinusöl, keinerlei Veränderungen unterworfen sein. Ebenso ist es als Trockensubstanz absolut beständig, zersetzt sich jedoch leicht in differenten Lösungsmitteln, so z. B. in Azetonlösung, allmählich in Filixsäure und Filixnigrine und wird unwirksam. Da das Filmaron sich wegen seiner unangenehmen physikalischen Eigenschaften in Pulverform zur Dispensation nicht eignet, wird es von der Firma C. F. Boehringer u. Söhne in einer 10%igen öligen Lösung in den Handel gebracht, in der es, wie bemerkt, unbegrenzt haltbar sein soll. Im Jahre 1926 wurde das Filmaron ins Deutsche Arzneibuch, 6. Ausgabe, aufgenommen. Die 10%ige Lösung ist mit der Maximaldosis von 20 g, die sowohl als höchste Einzel- wie auch Tagesdosis gilt, versehen und damit (als differentes Mittel) dem freien Verkehr entzogen worden.

Diese Lösung ist also, zumal bei ihrer Herstellung auf die Zuhilfenahme höherer Temperaturen verzichtet wird, recht beständig, nach dem Urteil zahlreicher Autoren (Gmeiner (21), Nagel (22), Mendelsohn (23), Baruch (24)) sogar unbegrenzt haltbar und in den therapeutischen Dosen völlig unschädlich[1]). Und in der Tat war bisher noch kein Fall von Vergiftung mit Filmaronöl bekannt geworden, um so bemerkenswerter, wenn man berücksichtigt, daß (laut Angabe der Firma) bis zu diesem Zeitpunkt etwa 1,5 Millionen Bandwurmkuren mit Filmaronöl ausgeführt worden sind. Es sind zwar hier und da Nebenerscheinungen geringerer Art in Form von Koliken, vorübergehenden Leibschmerzen und Durchfällen beobachtet worden, doch waren diese Erscheinungen so selten und sind so restlos wieder abgeklungen, daß sie wohl mit einer schon bestehenden Indisposition des Patienten, vielleicht auch mit einer gewissen Überempfindlichkeit, zu erklären waren. Selbst Kinder haben relativ große Dosen Filmaronöl sehr gut vertragen, wie z. B. Jaquet berichtet: »Wir haben übrigens eine Reihe von Kuren an Kindern im Alter von 8—12 Jahren mit Dosen von 0,5—0,7 Filmaron (entsprechend 5—7 g Filmaronöl) gemacht, ohne die geringsten Nebenerscheinungen zu beobachten. Ja, wir haben sogar bei einem $2^3/_4$ Jahre alten Kind 0,3 Filmaron gegeben, ohne Nebenwirkung wahrzunehmen.«

---

1) Die toxischen und letalen Dosen für Tiere hat Pennetti, Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie 1926, Bd. 31, S. 395 festgestellt.

Um so bemerkenswerter ist daher der nachstehend mitgeteilte Fall, der dem Institut für Gerichtliche Medizin hier zugeleitet wurde. Nach Einnehmen von 10 g Filmaronöl war es zu plötzlichem Tod des Patienten gekommen, und in Verfolg der zweifelhaften Todesursache (Angina pectoris oder Vergiftung) mußte eine Toxizitätssteigerung des Filmaronöls bei der Aufbewahrung angenommen werden, wenn auch eine sichere Entscheidung wegen des zu geringen Materials nicht möglich war.

Literatur: 1. Kraft, Schweiz. Wochenschr. f. Pharmazie 1896, Nr. 35, Pharm. Zeitung 1903, Nr. 27, S. 275. Schweiz. Wochenschr. f. Chemie u. Pharmazie 1902, Nr. 28. Arch. d. Pharmazie 1904, S. 4890. — 2. Drenkhahn, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 38, S. 2020. — 3. Jaquet, Therapeut. Monatshefte Jahrg. 18, 1904, Heft 8. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48, S. 2564. — 4. Walko, Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Vereinsbeilagen Nr. 35, S. 211. — 5. Katayama und Okamoto, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 1894, Bd. 8, Supplementheft S. 148. — 6. Grawitz, Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 38, S. 1237. — 7. Quirll, »Experiment. Untersuchungen über die Wirkungen des Extractum Filicis maris«. Inauguraldissert. Berlin 1888. — 8. Fahin, Med. Klinik 1926, Nr. 35, S. 1342. — 9. Miyasaki, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1929, Bd. 145, S. 217. — 10. Gotthilf, Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 27, S. 1096, Bericht. — 11. Magnus-Levy, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 561. — 12. Westphal, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 25, S. 1190. — Diese »Sammlung«, 1930, Bd. 1, S. 71, (A 31). — 13. Wirz, Vergiftungserscheinungen bei Bandwurmkuren. Dissertation, Bonn 1926. — 14. Kunkel, Handb. d. Toxikologie 1901, S. 221, ohne besondere Literaturangabe. — 15. Kobert, Lehrb. d. Intoxikation 1906, S. 571. — 16. E. Grawitz, Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 52, S. 1171. — 17. Georgiewsky, Zieglers Beiträge 1898, Bd. 24, S. 1. — 18. Fröhner, Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde Bd. 1 u. Lehrb. d. Toxikologie, S. 279. — 19. Gadamer, Lehrb. d. chem. Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte 1924, S. 359. — 20. Bocchi, Apothekerzeitg. 1896, S. 837 u. 597. — 21. Gmeiner, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1907, Nr. 37 u. 38, S. 513. — 22. Nagel, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, 29. Jahrg., S. 545. — 23 Mendelsohn, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 32, S. 1518. — 24. Baruch, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 33, S. 1660.

Filmaronöl-Vergiftung, tödliche, medizinale?

Am 8. Januar 1930 verstarb in E. im Alter von 32 Jahren der Patient S., nachdem er 7 Stunden vorher — gegen 14 Uhr — die Bandwurmkur mit Filmaronöl begonnen hatte. Aus der Anamnese sei hervorgehoben, daß er dasselbe Mittel schon im Jahre 1925 einmal eingenommen hatte, was damals große Müdigkeit und Übelkeit im Gefolge gehabt hatte. Auch gaben die Angehörigen an, daß er ein starker Zigarettenraucher gewesen sei. Am Todestag selbst soll er nur wenige Zigarren geraucht haben.

Nachdem er am Vormittag des Todestages nur eine Tasse Kaffee zu sich genommen hatte, nahm er gegen 13,30 Uhr zwei Eßlöffel Brustpulver, trank danach Kaffee und hierauf den Inhalt eines Fläschchens Filmaronöl (10 g). Dann legte er sich zu Bett. Nach etwa 2 Stunden gingen Teile eines Bandwurmes ab. Der Patient schlief darauf etwa 1/4 Stunde, wachte dann aber auf, weil er von sehr großen Schmerzen gequält wurde. Nach vorübergehender Besserung setzten die Beschwerden mit erneuter Heftigkeit wieder ein. Er äußerte, es verbrenne ihm die Speiseröhre und reiße ihm die Lunge heraus. Es wurde ein Arzt hinzugezogen, der ihm Morphium und zwei Tabletten Erythroltetranitrat gab. Die Schmerzen ließen etwas nach, doch konnte der Patient nicht einschlafen. Er bekam auf Anordnung des Arztes noch eine Tablette Erythroltetranitrat und eine Tasse Milch. Darauf legte er sich auf die rechte Seite und wollte versuchen zu schlafen, jedoch ohne Erfolg. Auf Gespräche ging er nicht ein, antwortete nur mit ja oder nein, legte sich dann plötzlich auf die andere Seite und starb.

Der behandelnde Arzt stellte als unmittelbare Todesursache Angina pectoris fest und bescheinigte, daß der Patient bei seinem Eintreffen das typische Krankheitsbild der Angina pectoris bot: stärkste Schmerzen in der Brust und schwerstes Beklemmungsgefühl. Nach einer Morphiuminjektion und Erythroltetranitrattabletten sei eine vorübergehende Besserung im Zustande des Kranken eingetreten, bis ein plötzlicher Herzstillstand dem Leben ein Ende bereitete. Da die Angehörigen sich mit dieser Diagnose nicht zufrieden gaben, sondern vielmehr an eine Vergiftung durch das Bandwurmmittel glaubten, fand auf Anordnung der Staatsanwaltschaft am 11. Januar 1930 die Sektion statt.

Sie hat keine sichere Todesursache ergeben.

Namentlich fehlten an den Coronargefäßen wie am Herzen überhaupt krankhafte Veränderungen. Andererseits fanden sich auch an Leber, Niere, Magen-Darmtractus keine Veränderungen, die eine Erklärung für den Tod gegeben hätten. Nach diesem Befund war es immerhin angezeigt, zur Klärung der Angelegenheit weitere Untersuchungen anzuschließen.

Es gelangten zur histologischen Untersuchung Stücke vom Herzen und von der Niere.

Niere: Der auffälligste Befund ist eine außergewöhnlich starke Blutfüllung aller Arteriolen und Kapillaren in allen Strukturteilen. Sonst keine wesentlichen Veränderungen. In 6 Schnitten findet sich ein geschrumpfter Glomerulus, in einzelnen Schaltstücken und Henleschen Schleifen im Sudanpräparat nur ganz feintropfige Fetteinlagerung.

Die großen Gefäße zeigen eine durchaus gleichmäßige, dünne Intima. Diagnose: Akute Blutstauung in der Niere.

Herz: Erstes Stück (wahrscheinlich linker Kammermuskel): Die Fasern sind von gewöhnlicher Breite, stark fragmentiert, nahe den Kernen in geringer Menge braunes Pigment. Das Zwischengewebe enthält hier und da kleine Fettgewebsinseln. Es ist im ganzen bei mäßigem Kerngehalt diffus vermehrt. Die Schlagaderäste haben gleichmäßige, dünne Intima.

Zweites Stück (wahrscheinlich rechte Kammerwand): Hier verhält sich der Herzmuskel ähnlich, doch ist die Fragmentation der Fasern nur gering. Jedoch sind sämtliche Kapillaren enorm stark mit Blut gefüllt, es besteht ein förmlicher Ausguß des Gefäßsystems bis in die größeren Venen hinein. An den Arterienästen nichts Bemerkenswertes.

Drittes Stück (mit Trabekeln, wahrscheinlich aus der rechten Kammer): Der Muskel verhält sich wie oben, keine deutliche Fragmentation. Die Füllung der Kapillaren ist auch hier enorm stark. In den äußeren Wandschichten findet sich von der Außenhaut her mäßige Einlagerung von Fettgewebe in die Zwischengewebsräume. Die Sudanfärbungen zeigen bei allen drei Stücken gleichmäßig an einigen Stellen geringfügige, sehr feinkörnige Fetteinlagerungen.

Diagnose: Hochgradige akute Blutstauung in der Muskulatur des rechten Ventrikels.

So entsprach dieser Befund also lediglich dem beobachteten plötzlichen Todesvorgang. Für einen chronischen Bestand der Stauung sprach nichts. Die Fettdurchwachsung war so gering, daß ihr eine Bedeutung nicht beigemessen werden konnte.

Es wird nun zu untersuchen sein, ob der Tod mit der Bandwurmkur, insbesondere mit der Einnahme des Filmaronöls in ursächlichem Zusammenhang steht. Die ärztlicherseits verordnete Dosis Morphium und die Erythroltetranitrattabletten können von vornherein außer Betracht gelassen werden, da sie einerseits die Maximaldosis nicht überschritten, andererseits erst auf Grund der schweren Allgemeinerscheinungen verabfolgt wurden. Auch das Brustpulver ist als ein harmloses Gemisch von Zucker, Sennesblättern, Süßholz, Fenchel und Schwefel auszuschließen.

Über schwere Vergiftungen und Todesfälle mit Filmaron ist bisher nichts bekannt geworden. Ob die bei dem Patienten beobachteten klinischen Erscheinungen dem Bilde einer schweren Filmaronvergiftung entsprechen, kann daher mangels Vergleichsmaterial nicht entschieden werden. Auch über die körperlichen Veränderungen an Leichen liegen naturgemäß keine Beobachtungen vor. So ist das einzige Positive, was wir wissen, daß sich der Verstorbene bei der früheren Kur mit diesem Mittel sehr müde und übel gefühlt hat, und daß auch sonst gelegentlich Nebenerscheinungen geringerer Art beobachtet worden sind.

Was die Frage der Dosierung anbetrifft, so ist zu sagen, daß eine Überdosierung hier nicht stattgefunden hat, da dem Verstorbenen nur eine Originalflasche mit 10 g Inhalt zur Verfügung stand. Diese Menge ist die üblicherweise verordnete, beträgt im übrigen auch nur die Hälfte der im Deutschen Arzneibuch 6 festgesetzten Höchstdosis. Über die Dosis letalis bei Menschen ist nichts bekannt.

Andererseits wissen wir aber, daß gerade bei den Filixpräparaten die Höhe der Gabe nicht in allen Fällen das Ausschlaggebende ist. Wie bei nur wenigen anderen Arzneimitteln spielt hier einmal die Beschaffenheit des Präparates selbst und zweitens die zweckmäßige Durchführung der Kur eine Rolle. Denn auch das einwandfreie Farnextrakt oder seine Abkömmlinge können den Organismus aufs schwerste schädigen, wenn gewisse Voraussetzungen zutreffen. So machen sich Intoxikationserscheinungen besonders bemerkbar bei Alkoholikern, wie überhaupt auch nach einmaligem Genuß reichlicher Alkoholmengen kurz vor Beginn der Kur. Gefährlich ist die Anwendung von Filixpräparaten ferner bei anämischen Personen. Sie zeichnen sich durch eine besonders stark herabgesetzte Resistenz gegenüber dem Gift aus, so daß es als Regel gilt, in solchen Fällen die Kur, falls nötig, erst nach Wochen zu wiederholen, auch die Filixdosis auf keinen Fall zu steigern. Auch eine kranke Niere kann durch Filixextrakt so geschädigt werden, daß man von seiner Verwendung unter diesen Umständen besser Abstand nimmt. Erwähnt sei noch die erhöhte Disposition zu Vergiftungssymptomen bei kleinen Kindern, sehr alten Leuten und sehr geschwächten Personen.

Da das Filmaron nun weit weniger giftig ist als das Extractum filicis, treffen die Voraussetzungen für das letztere einwandfreie Präparat für Filmaron auch nur in entsprechend geringerem Maße zu, sind aber schließlich ohne weiteres nicht ganz von der Hand zu weisen.

Von allen diesen Möglichkeiten ist in unserem Falle keine gegeben. Die Kur ist regelrecht durchgeführt worden.

Die oben schon angedeutete Frage nach der Beschaffenheit des Präparates wäre ein weiterer wichtiger Faktor in der Aufklärung der Todesursache. Es wurde zu diesem Zwecke die chemische Untersuchung des Restes Filmaronöl, der uns zur Verfügung stand, vorgenommen. Die uns übersandte Originalflasche der Firma C. F. Boehringer und Söhne, die mit der Aufschrift: »10 g Filmaronöl« und dem Originalstopfen versehen war, enthielt noch etwa 1 ccm einer öligen Flüssigkeit.

Sinnesprüfung: Geruch und Geschmack im Vergleich zu einem Handelspräparat »Filmaron« derselben Firma (Aspidinolfilizingehalt kontrolliert) ergaben nichts Auffälliges. Aussehen: Gelbes klares Öl.

Wegen der sehr geringen Menge konnten nur wenige, und zwar sehr empfindliche Nachweisreaktionen herangezogen werden.

Da durch die chemische Untersuchung kein positives Resultat erzielt werden konnte, wurden zwecks Feststellung einer etwa vorhandenen Toxizitätssteigerung im hiesigen Pharmakologischen Institut mit dem Rest des beanstandeten Öls Tierversuche ausgeführt. Hierzu seien kurz einige Bemerkungen vorausgeschickt. Filmaronöl ist als ein differentes Mittel dem freien Handel entzogen, darf nur in Apotheken und auch dort nur auf ärztliches Rezept abgegeben werden. Auf diese Weise ist eine gewisse Kontrolle garantiert. Das Fläschchen Filmaronöl, um das es sich hier handelt, ist aber verbotenerweise von einem Drogisten an den Patienten abgegeben worden. Wie der betreffende Drogist nun angegeben hat, hat er das Filmaronöl im Jahre 1927, also etwa $1^1/_2$ Jahre vor der Abgabe, von einer Drogengroßhandlung bezogen. Wie lange das Mittel noch bei dieser gelagert hat, war nicht festzustellen, da der Schutzkarton mit der darauf befindlichen Kontrollnummer nicht mehr vorhanden war. Ob es die ganze Zeit über sachgemäß aufgehoben worden ist, und was überhaupt mit dem Filmaronöl auf seinem Wege von der Fabrik bis zu dem Patienten geschehen ist, entzieht sich in gleicher Weise unserer Kenntnis.

Bei den Tierversuchen wurde als Kontrollpräparat ein auf seinen Gehalt untersuchtes Filmaronöl benutzt und die Toxizität der beiden gleichzeitig bestimmt.

Je drei weiße Mäuse erhielten 0,05 ccm der beanstandeten Partie und 0,05 ccm der Kontrollprobe subkutan einverleibt. Es ergab sich, daß die drei Tiere, die mit dem zu untersuchenden Filmaronöl behandelt waren, zugrunde gingen, und zwar innerhalb $^1/_2$ Stunde nach der Injektion, während die mit der Kontrollprobe behandelten zwar sehr schwer krank, indessen noch nach 4 Stunden am Leben waren und auch am Leben blieben. Sogar ein Tier, das 0,025 ccm der beanstandeten Probe erhalten hatte, wurde noch schwer krank und unterschied sich kaum von den Kontrolltieren, die 0,05 ccm erhalten hatten. Die geringe Menge der übersandten Probe ließ weitere Tierversuche leider nicht zu.

Auf Grund der vorstehenden Versuche kann angenommen werden, daß eine Toxizitätssteigerung in dem zur Untersuchung gelangten Filmaronöl vorlag. Für eine sichere Entscheidung ist die Zahl der vorliegenden Versuche zu gering.

Eine Untersuchung der Leichenteile wurde nicht mehr durchgeführt, da es von vornherein ausgeschlossen erschien, die hier in Betracht kommenden giftigen Substanzen auf chemischem Wege oder in Tierversuchen nachzuweisen.

Für Überlassung des Themas und weitgehende Förderung bei der Arbeit Herrn Professor Dr. Nippe und Herrn Privatdozenten Dr. Goroncy meinen ergebensten Dank auszusprechen, ist mir ein aufrichtiges Bedürfnis.

Lebenslauf.

Am 5. September 1899 wurde ich als Sohn des Amtsgerichtssekretärs Hermann Wilkoewitz und seiner Ehefrau Clara, geb. Biron, ev. Konfession, in Pr. Friedland, Kreis Schlochau (Grenzmark), geboren. Ich besuchte die Gymnasien in Marienwerder, Neustadt (Westpr.) und Graudenz. In Graudenz bestand ich im Juni 1917 die Reifeprüfung. Von Juni 1917 bis Januar 1919 war ich Soldat, von Januar 1918 bis 11. November 1918 beim Fußartillerieregiment 11 an der Westfront. Von März 1919 bis Oktober 1919 war ich als Praktikant in der Adlerapotheke in Neustadt, Westpr., von Oktober 1919 bis März 1921 in Oldersum (Ostfriesl.) tätig. Im März 1921 bestand ich die pharmazeutische Vorprüfung in Aurich, war danach noch ein halbes Jahr in Oldersum und ein weiteres Jahr in Braunsberg als Assistent tätig. Vom Wintersemester 1922 ab studierte ich in Königsberg Pharmazie und bestand im Oktober 1924 das pharmazeutische Staatsexamen. Nach einem Jahr praktischer Tätigkeit in Elbing erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Im Herbst 1925 begann ich das medizinische Studium, das ich vollständig in Königsberg i. Pr. absolvierte. Im März 1927 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, im März 1928 das mündliche Doktorexamen in der Philosophischen Fakultät der Universität Königsberg, im Januar 1930 das medizinische Staatsexamen.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.